

氏 名 谷元 史明

授与した学位 博士

専攻分野の名称 環境学

学位授与番号 博乙第4334号

学位授与の日付 平成22年 3月25日

学位授与の要件 博士の学位論文提出者

(学位規則第5条第2項該当)

学位論文の題目 ポリアスパラギン酸を基盤とした感温性高分子の合成と材料調製プロセスへの応用に関する研究

論文審査委員 准教授 小野努 教授 木村幸敬 教授 木村邦生 准教授 アズハ ウッディン

学位論文内容の要旨

近年、温度変化に応答してその物性を大きく変える感温性高分子が活発に研究されている。感温性高分子は、主にバイオメディカル分野や環境分野での応用等を目指しているにも関わらず、従来の感温性高分子はその多くが非分解性であった。本論文では、生分解性のポリアスパラギン酸を基盤とした感温性高分子の合成を行い、その構造が温度応答性に及ぼす影響を調べることにより相転移機構を解明するとともに熱誘起相転移を利用した材料調製プロセスを構築するための基礎的研究を行った。

ポリコハク酸イミド(P_{SI})は、求核試薬との反応により様々な側鎖構造を有したポリアスパラギン酸誘導体を与える。感温性賦与のためイソプロピルアミンを側鎖導入物質として選択し、イソプロピルアミンの仕込み量や反応条件を変えることにより、様々な側鎖導入率を有するイソプロピルアミン導入 P_{SI}(IPA-P_{SI})を合成した。側鎖導入率 37~60 mol%の IPA-P_{SI} は、水中で温度変化に対して不可逆的な相転移を示し、数百 nm 程度の安定な微粒子を形成した。この相転移の不可逆性は、イミド環同士の相互作用に起因していることが示唆された。側鎖導入率 60~87 mol%の IAP-P_{SI} は、温度変化に対して可逆的な相転移現象を示し、高温でコアセルベートを形成した。この側鎖導入率の IPA-P_{SI} は親水性が高く、高温においても水和水を保持するためにコアセルベートを形成すると考えられる。側鎖導入率 87~95 mol%の IPA-P_{SI} は、ヒステリシスの大きな相転移現象を示した。高温で長時間加熱した場合、高温で生じた濁りは冷却しても消失せず、サブミクロン~ミクロンオーダーの安定な微粒子を形成した。この側鎖導入率の IPA-P_{SI} の相転移のヒステリシスは、アミド-アミド間の水素結合形成に起因していると考えられる。側鎖導入率 95mol%以上においては、低濃度では温度応答性を示さなかったものの、高濃度ではゾル-ゲル転移を示すことが明らかとなった。曇点の側鎖導入率依存性を調べた結果、親水疎水バランス並びに分子鎖の剛直性により曇点が決定されることが示唆された。

次に、IPA-P_{SI} 分子内の残存イミド環の一部をアスパラギン酸としたイソプロピルアミン導入ポリアスパラギン酸(IPA-PA_{sp})を合成した。IPA-PA_{sp} は、温度変化に対して鋭敏かつ可逆的な液液相分離を示した。この相転移の鋭敏化は、分子鎖中の剛直なイミド環の減少による分子鎖の柔軟性が向上と、カルボキシル基同士の会合形成によるものであることが示唆された。

さらに、タンパク質をモデル薬物として設定し、加熱により不可逆相転移を示す低側鎖導入 IPA-P_{SI} を利用し、水中でタンパク質内包微粒子調製を試みた。円二色分析より、内包されたタンパク質はその二次構造を維持したまま IPA-P_{SI} 粒子中に内包されることが明らかとなった。また、タンパク質の内包効率には、静電引力が寄与していることが示唆された。

以上の研究から、相転移温度、相転移の可逆性、相転移の鋭敏性などに影響を及ぼす因子を解明し、目的に応じた物性の生分解性感温性高分子を得るための方法論を見出した。また、温度変化により不可逆的な相転移を示す IPA-P_{SI} のドラッグデリバリーシステム担体としての使用の可能性を示した。ポリアスパラギン酸は、さまざまな側鎖構造を任意の割合で導入可能な高分子であることから、本研究で合成された高分子は更なる機能性材料創生のための基盤材料として提案することができる。

論文審査結果の要旨

温度や熱や光といった外部刺激に応答してその物性を大きく変える刺激応答性高分子は、高分子材料へ付加価値を与え、機能性材料の創出へ繋がるため、近年活発に研究されている。特に、常温付近で大きな相転移挙動を示す感温性高分子は、バイオメディカル分野や環境分野での応用が期待されている。しかしながら、従来の感温性高分子はその多くが非分解性であり、生体適合性や環境負荷の問題が課題として顕在している。

このような背景を踏まえて、本論文では、生分解性のポリアスパラギン酸を基盤とした感温性高分子の合成を行い、その構造が温度応答性に及ぼす影響を調べることで相転移機構を解明するとともに熱誘起相転移を利用した材料調製プロセス構築のための基礎的研究がまとめられている。天然資源であるアスパラギン酸を原料として合成されたポリコハク酸イミド(PSI)は、求核試薬との反応により様々な側鎖構造を有したポリアスパラギン酸誘導体を与える。ここで、感温性付与のためイソプロピルアミンを側鎖導入物質として選択し、イソプロピルアミンの仕込み量や反応条件を変えることで、様々な側鎖導入率を有するイソプロピルアミン導入 PSI(IPA-PSI)を合成した。その結果、側鎖導入率によって可逆的相転移挙動だけでなく、これまでにない不可逆的相転移挙動を示す高分子が得られることを見出した。側鎖導入率 37~60 mol% の IPA-PSI は、水中で温度変化に対して不可逆的な相転移を示し、数百 nm 程度の安定な微粒子を形成した。この相転移の不可逆性は、イミド環同士の相互作用に起因していることが示唆された。一方、側鎖導入率 60~87 mol% の IPA-PSI は、温度変化に対して可逆的な相転移現象を示し、高温でコアセルベートを形成した。さらに、これらの特異な現象を利用した材料調製プロセスの構築を目的として、タンパク質をモデル薬物と設定し、加熱により不可逆的相転移を示す低側鎖導入 IPA-PSI を利用することで、水中でタンパク質内包微粒子の調製を実現し、薬物送達材料としての有用性も示している。

以上の結果より、生分解性を有する刺激応答性高分子の開発と、その相転移挙動と操作因子を明らかにすることで目的に応じた生分解性感温性高分子の分子設計論を構築している。さらに、これらの生分解性高分子を活用した環境低負荷な機能性微粒子材料調製プロセスも提案している。よって、本論文は博士（環境学）の学位論文に値するものと認める。